



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 36 114 A 1**

⑤① Int. Cl. 6:
A 01 N 47/44
A 01 N 35/02
// (A 01 N 47/44,
35:02)

②① Aktenzeichen: 196 36 114.1
②② Anmeldetag: 5. 9. 96
④③ Offenlegungstag: 12. 3. 98

DE 196 36 114 A 1

⑦① Anmelder:
Schumacher, Henning, Dr., 34212 Melsungen, DE

⑦④ Vertreter:
Mitscherlich & Partner, Patent- und Rechtsanwälte,
80331 München

⑦② Erfinder:
gleich Anmelder

⑤④ Desinfektionsmittelformulierung

⑤⑦ Es werden neue Desinfektionsmittelzubereitungen beschrieben, die bakterizid, fungizid und tuberculozid sind. Die Zubereitungen enthalten Glycolether und/oder Glycolester als Lösevermittler zusammen mit herkömmlichen Wirkstoffen.

DE 196 36 114 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01. 98 702 071/207

5/23

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Desinfektionsmittel und insbesondere Desinfektionsmittel, bei denen der Wirkstoff mit einem Träger, wie einem Glycolether und/oder Glycolester formuliert ist.

Hintergrund der Erfindung

Bei Desinfektionsmitteln ist neben der erwünschten Wirkung gegenüber Bakterien und dem Reinigungsverhalten auch die Verträglichkeit mit den unterschiedlichen behandelten Materialien, wie Metallen, Gummi und Kunststoffen, ein wichtiger Parameter. Letztere Gesichtspunkte werden insbesondere bei Instrumenten wichtig. Die für diese Desinfektionsmittel zwingenden Erfordernisse sind in den Richtlinien für die Prüfung chemischer Desinfektionsmittel der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM). Diese Richtlinien zwingen den Entwickler von Desinfektionsmitteln zu äußerst großem Geschick bei der Formulierung derartiger Zubereitungen.

Ein weiteres Problem stellt das Wirkungsspektrum der Mittel dar. Obwohl ein Wirkstoff gegenüber einer Vielzahl von Mikroorganismen in vitro aktiv ist, kann sich dies unter Anwendungsbedingungen aufgrund vieler Beeinflussungen ändern. Dies trifft insbesondere auf Mycobakterien zu, die einen bestimmten Zellwandaufbau besitzen. Deren Cytoplasmamembran ist zusätzlich von einer wachsartigen Schicht umgeben. Die parallele Anordnung in dieser Wachsschicht, deren chemische Struktur für die Typen Mycobakterium tuberculosis, M. bovis, M. leprae und M. smegmatis weitgehend aufgeklärt ist, erklärt, daß die Zellwand extrem hydrophob ist und für die meisten mikrobiziden Wirkstoffe schwer zu durchdringen ist.

Traditionell wurde daher bei den Untersuchungen eines Desinfektionsmittels gegen die verschiedenen Keimarten bei Mycobakterien die geringste Wirksamkeit gefunden.

In der Literatur sind Glycole, insbesondere 1,2-Propylenglycole, 1,3-Butandiol und 1,4-Butandiol sowie Glycerin in hohen Konzentrationen von 15–30% als Konservierungsmittel in Bakteriziden beschrieben. Weiterhin ist beschrieben, daß 1,2-Pentadiol in hoher Konzentration, oberhalb von 5 Gew.-% bakteriostatisch wirkt. Das gleiche gilt für Glycolmonoether der allgemeinen Formel $R-(CH_2-CH_2)_n-OH$. In dieser Formel bedeutet R einen Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von 1 bis 3. Diese Substanzen finden in Fußbodenreinigern in Konzentrationen im Konzentrat von 5 bis 10 Gew.-% Anwendung. Vorzugsweise wirksam Butyldiglycol verwendet, da die technisch ebenfalls geeigneten Methyl- und Ethylglycole aus toxikologischen Gründen keine Verwendung finden können.

Aromatische Glycolether, wie beispielsweise Phenoxyethanol und das Isomerengemisch von Phenoxypropanol sind in Konzentrationen von 0,3 bis 1 Gew.-% bekannte Konservierungsmittel für Kosmetika.

Die DE 39 43 562-C2 der Fa. Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt beschreibt Desinfektionsmittel, das Phenoxypropanol in großen Mengen, d. h. von 30 bis 40 Gew.-%, gemischt mit quaternären Ammoniumverbindungen und/oder Biguaniden und zur pH-Einstellung eine Stickstoffbase enthält. Dieses Mittel soll auch gegenüber Mycobakterien eine gute Wirksamkeit aufweisen.

Die EP 0 264 658 beschreibt eine Wirkungsverbesserung von Aldehyden als Wirkstoff durch Einsatz von Phenoxyethanol oder Phenoxypropanolgemischen. Die dort beschriebene Lehre konnte jedoch nicht bestätigt werden.

Die DE 42 01 038-A1 betrifft eine Mischung von Aminen mit kurzkettigen Glycolethern der Formel $R-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$, worin R einen kurzkettigen Alkylrest mit mindestens 6 Kohlenstoffatomen und n eine ganze Zahl von mindestens 2 ist, die gegenüber Mycobakterien eine erhöhte Wirksamkeit aufweisen sollen.

Bei der Anwendung der am Markt erhältlichen Desinfektionsmittel besteht jedoch, immer noch das Problem, daß große Mengen des Wirkstoffes eingesetzt werden müssen, um die zu behandelnden Gegenstände wirksam zu desinfizieren. Dies bringt jedoch neben ökonomischen Nachteilen auch die Gefahr mit sich, daß die in den jeweiligen Mengen zur Desinfektion eingesetzten Mengen auch für den Menschen schädlich sind.

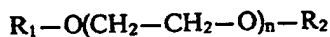
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher neue Desinfektionsmittel zu finden, die die vorstehend aufgeführten Nachteile nicht mehr aufweisen.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise hat sich jetzt gezeigt, daß die Wirkung herkömmlicher Desinfektionsmittel, wie beispielsweise Aldehyde, Aldehydgemische, primäre, sekundäre oder tertiäre Amine, quaternäre Ammoniumverbindungen, Biguanide oder Aminsalze durch Vermischen mit Glycolethern erheblich verbessert werden kann.

Gemäß einem Gesichtspunkt betrifft die Erfindung Desinfektionsmittel, die einen Wirkstoff und Glycolether enthalten.

Der Glycolether weist vorzugsweise die folgende allgemeine Formel auf



worin R_1 eine C_1-C_7 -Alkyl- oder C_1-C_7 -Acylgruppe darstellt, die geradkettig oder verzweigt ist, n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und R_2 eine C_1-C_7 -Alkylgruppe oder C_1-C_7 -Acylgruppe oder Wasserstoff darstellt. R_1 ist vorzugsweise eine C_1-C_5 -Alkyl- bzw. eine C_1-C_5 -Acylgruppe, d. h. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Pentyl, bzw. Acetyl, Propionyl, Butionyl und Pentionyl. n ist bevorzugt 1 bis 3, mehr bevorzugt 1 oder 2.

Bevorzugt sind Verbindungen, bei denen n 1 oder 2 ist, R_1 Butyl oder Acetyl und R_2 H oder Acetyl ist. Weiter bevorzugt sind Verbindungen, bei denen n 1 bis 3 ist und R_1 und R_2 jeweils Acetyl sind.

Beispiele derartiger Glycolether umfassen Propyldiglycol, Dipropyldiglycol, Dipropyldiglycol, Glycolacetat,

Glycoldiacetat, Glycolpropionat, Glycoldipropionat, Diglycidolpropionat, Butyldiglycol, Butylglycol, Glycolbuttersäureester, Glycolbuttersäurediester, 3-Butoxy-2-propanol, Dipropylenglycol-n-propylether. Besonders bevorzugt sind Diglycidolpropionat, Butyldiglycol und Butoxy-2-propanol.

Als Wirkstoffe können alle im Stand der Technik bekannte Wirkstoffe eingesetzt werden. Beispiele umfassen insbesondere Aldehyde, Sauerstoffabspalter, Phenole, Amine, Biguanide, Polyhexamethylenbiguanide, Glucoprotamine, Hexidine, Hexitidine, quaternäre Ammoniumverbindungen mit nichtionische, anionische, amphotere oder kationische Tenside oder Gemische davon, vorzugsweise Ethercarbonsäuren und Sulfobernsteinsäureester.

Mischungen von Aldehyden, beispielsweise Formaldehyd, Glutaraldehyd oder Succinaldehyd mit oder ohne quaternären Ammoniumverbindungen, Aminen, Glucoprotaminen, Aminsäuren, Biguaniden und quaternären Ammoniumverbindungen mit den erfindungsgemäßen Glycolethern sind bevorzugt wobei Mischungen der vorstehend aufgeführten Wirkstoffe mit Butyldiglycol und/oder Diglycidolpropionat besonders bevorzugt sind.

Die Menge an eingesetztem Glycolether/Glycolester ist nicht besonders beschränkt. Gewöhnlich wird der Gebrauchslösung, die den Wirkstoff enthält, der Glycolether und/oder der Glycolester in einer Menge von 0,01 bis 5 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 2,5 Gew.-%, mehr bevorzugt 0,005 bis 2 Gew.-%, noch mehr bevorzugt 0,05 bis 1 Gew.-%, am meisten bevorzugt 0,05 bis 0,5 Gew.-%.

Die Menge an eingesetztem Wirkstoff ist ebenfalls nicht beschränkt. Der Wirkstoff kann in der Gebrauchslösung in einer Menge von 0,005 bis 10 Gew.-% enthalten sein, vorzugsweise 1 bis 5 Gew.-%, mehr bevorzugt 1 bis 3 Gew.-%.

Die Desinfektionsmittelformulierungen können zudem als Konzentrate zur Verfügung gestellt werden und vor Verwendung auf die gewünschte Konzentration verdünnt werden. Die Konzentrate enthalten die Glycolether und/oder Glycolester in Menge von 1 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 25 Gew.-%, mehr bevorzugt 1 bis 15 Gew.-% und am meisten bevorzugt 5 bis 10 Gew.-%. Der Wirkstoff kann in dem Konzentrat in einer Menge von bis zu 80 Gew.-% enthalten sein, vorzugsweise 50 Gew.-%, mehr bevorzugt 35 Gew.-%.

Die Gebrauchslösungen und die Konzentrate können noch weitere im Stand der Technik bekannte Hilfsstoffe enthalten, wie Korrosionsinhibitoren, Schaumdämpfer, nichtionische, kationische oder anionische Tenside.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiele

	<u>Beispiel 1</u>	<u>Beispiel 2</u>	<u>Beispiel 3</u>	<u>Beispiel 4</u>
Cocospropylen- diaminbiguanid- diacetat	8,00	8,00	4,00	4,00
Benzalkonium- chlorid	20,00	20,00	16,00	16,00
nichtionisches Tensid	5,00	5,00	5,00	5,00
Butyldiglycol		10,00		15,00
weitere Hilfsstoffe und demin. Wasser ad 100				

Die mikrobiologische Leistungsfähigkeit der Mittel wurde im Keimträgerversuch der DGHM gegen Mycobakterium tuberculosis, Stamm HV 37, wie folgt bestimmt:

Beispiel 1

Beispiel 2

Beispiel 3

Beispiel 4

Konzentration

5	3,0 %	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4,0 %	+	+	+	+	+	+	+	-	
	5,0 %	+	+	+	-	+	+	+	-	
	7,5 %	+	+		-	+	+	+	n.d.	
10	10,0 %	+	+		n.d.	+	+	+	n.d.	

Testkeim:

Mycobakterium
tuberculosis

Stamm HV 37

15 Keimzahl: 10 exp 5 pro ml

Temperatur: 21 °C

Testdauer: 120 min

20 Legende + + + Rasen + + deutliches Wachstum - kein Wachstum n.d. nicht durchgeführt

Die Steigerung der Leistungsfähigkeit von Kombinationsprodukten mit Aldehyden und quaternären Ammoniumverbindungen wird in den folgenden Beispielen dargestellt:

	<u>Beispiel 5</u>	<u>Beispiel 6</u>	<u>Beispiel 7</u>	
Benzalkonium- chlorid	6,0	6,0	6,0	5
Formaldehyd	6,0	6,0	6,0	
Glutardialdehyd	5,0	5,0	5,0	10
nichtionisches Tensid	4,0	4,0	4,0	15
Butyldiglycol		25,0	30,0	
sonstige Hilfstoffe und Wasser dem. ad 100				20 25

	<u>Beispiel 5</u>			<u>Beispiel 6</u>			<u>Beispiel 7</u>			
	15 min	30 min	60 min	15 min	30 min	60 min	15 min	30 min	60 min	
6,0 %	n.d.	n.d.	n.d.	> 5,81	n.d.	n.d.	< 5,81	n.d.	n.d.	30
5,0 %	n.d.	n.d.	n.d.	> 5,81	n.d.	n.d.	3,81	n.d.	n.d.	
4,0 %	0,58	1,93	n.d.	3,11	> 5,72	n.d.	2,14	> 5,72	n.d.	
3,0 %	0,39	0,99	n.d.	2,03	> 5,72	> 5,73	2,12	> 5,72	> 5,73	35
2,0 %	0,21	0,56	1,74	n.d.	n.d.	> 5,73	n.d.	1,72	> 5,73	
1,0 %	n.d.	n.d.	0,30	n.d.	n.d.	1,04	n.d.	n.d.	1,31	
Testkeim:	Mycobakterium terrae, ATCC 15755									40
Keimzahl:	lg KBE/ml: 9,81									
Kontrolle,	lg KBE/ml: 6,81 6,72 6,73									
Formaldehyd 1 %:										45

Die Leistungsfähigkeit der Beispielrezepturen fünf bis sieben wurde im quantitativen Suspensionsversuch ohne Belastung ermittelt, wie er von Prof. Werner beschrieben wurde, und in Hygiene u. Medizin kürzlich veröffentlicht wurde. 50

Die Leistungsfähigkeit der erfindungsgemäßen Lösevermittler wird auch am folgendem Beispiel deutlich:

55

60

65

		<u>Beispiel 8</u>		15 min	30 min	60 min
	Bis-	10,0	5,0 %	> 5	n.d.	n.d.
5	(3-Aminopropyl)- laurylamin		4,0 %	> 5	n.d.	n.d.
			3,0 %	> 5	> 5	> 5
10	Cocos-	8,0	2,0 %	n.d.	> 5	> 5
	dimethylamin		1,0 %	n.d.	n.d.	> 5
15	Ethercarbon-	5,0				
	säure					
20	Glycol-dipropionat	25,0				
25	weitere Hilfsstoffe und Wasser dem. ad 100					

Der quantitative Suspensionsversuch wurde mit Mycobakterium terrae ATCC 15 755 unter denselben Bedingungen durchgeführt wie die Versuche mit den Beispielen fünf bis sechs.

Die angeführten Beispiele belegen die Leistungsfähigkeit der erfindungsgemäßen Lösungsvermittler auf Glycol-Ether-Basis.

Beispiel 9

	1	2	3	4	
Bis (3-Aminopropyl) laurylamin	-	-	12	12	5
Glutardialdehyd	7,5	7,5	-	-	
Butoxy-2-propanol	15	-	15	-	
nichtionogenes Tensid	5	5	5	5	10
Sulfobernsteinsäureester	4	4	4	4	

Wasser demineralisiert ad 100% 15

quantitativer Suspensionstest ohne Belastung

Testkeim: Mycobacterium terrae ATCC 15755

Keimzahl: KBE log/ml 9.53 Ausgangssuspension

(KBE = Kolonie bildende Einheiten)

Konz. in % Reduktionsfaktoren log nach 25
der Präparate Einwirkzeiten in Minuten

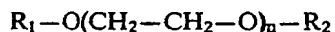
	30'				60'				
	1	2	3	4	1	2	3	4	
4%	>5,11	2,53	>5,11	3,11	>5,17	3,17	>5,17	3,15	30
2%	2,89	0,89	3,51	1,74	>5,17	1,87	>5,17	1,88	35

Kontrolle

Formaldehyd 1%ig 6.08 6,72 40

Patentansprüche

1. Desinfektionsmittel, welche einen Wirkstoff und einen oder mehrere Glycolether und/oder einen oder mehrere Glycolester enthält.
2. Desinfektionsmittel nach Anspruch 1, worin der Glycolether oder der Glycolester die folgende Formel aufweist



worin R_1 eine C_1-C_7 -Alkyl- oder C_1-C_7 -Acylgruppe darstellt, die geradkettig oder verzweigt ist, n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und R_2 eine C_1-C_7 -Alkylgruppe oder C_1-C_7 -Acylgruppe oder Wasserstoff darstellt.

3. Desinfektionsmittel nach einem der Ansprüche 1 und 2, worin der verwendete Glycolester Butyldiglycol, Butoxy-2-propanol oder Diglycidolpropionat ist.

4. Desinfektionsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Aldehyden, Sauerstoffabspaltern, Phenolen, Aminen, Biguaniden, Polyhexamethylenbiguaniden, Glucoprotaminen, Hexidinen, Hexitidinen, quaternären Ammoniumverbindungen oder nichtionischen, anionischen, amphoteren oder kationischen Tensiden oder Gemischen davon.

5. Desinfektionsmittel nach Anspruch 4, worin der Wirkstoff Glucoprotamin ist.

6. Desinfektionsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Gebrauchslösung zwischen 0,01 Gew.-% und 5 Gew.-% Glycolether und/oder Glycolester enthält.

7. Desinfektionsmittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Gebrauchslösung zwischen 0,5 Gew.-% bis 25 Gew.-% des Wirkstoffes enthält.

8. Verwendung eines Desinfektionsmittels zum Abtöten von Bakterien, Mycobakterien oder Pilzen und zur Inaktivierung von Viren und Sporen.

9. Verwendung von Glycolethern und Glycolestern zur Herstellung eines Desinfektionsmittels.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65